Инновации компании Cepheid в диагностике ТБ

Мирзоева Фарангиз Октамовна, MD, MPH

CE IVD In Vitro Diagnostic Medical Device

Cepheid.

Рассматриваемые темы

- Обзор картриджа Xpert® MTB/XDR*
  - 10-цветная технология GeneXpert®
  - Обнаружение устойчивости к лекарственным препаратам
  - Клинические функциональные характеристики
  - Аналитические функциональные характеристики
- Прототип картриджа MTB Host Response** – предварительный вид

*CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Может не поставляться в некоторые страны. Не поставляется в США
** Продукт на стадии разработки. Не для использования в диагностических процедурах. Не было на рассмотрении регулирующих органов.

Инновации компании Cepheid в диагностике ТБ

*Xpert® MTB/XDR^*

2010 г.

Сложная 4–6-цветная технология стала проще

2017 г.

Анализ кривых плавления

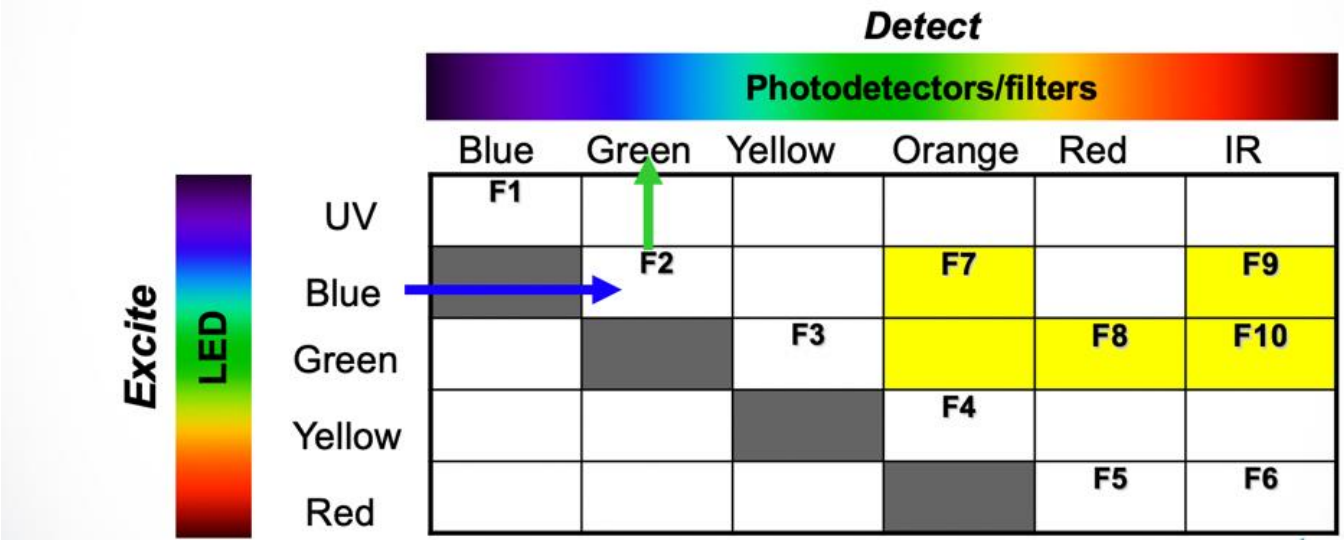
2020 г.

От 6 цветов к 10

* CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Может быть недоступно в некоторых странах
^ CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Может не поставляться в некоторые страны. Не поставляется в США.

10-цветная технология GeneXpert®

10-цветное возбуждение — матрица обнаружения



CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Не поставляется в некоторые страны. Недоступно в США; Chakravorty et al., Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use; Journal Clin Micro, December 2016.

10-цветная технология GeneXpert®

Что собой представляет 10-цветная технология?

1. 10-цветный модуль = 6-цветный модуль + калибровка для 4 дополнительных красителей
2. Инновационная техника возбуждения-детекции
3. Выявляет более широкий спектр патогенов и предоставляет средства для выявления широкого спектра устойчивости к противомикробным препаратам, а также для синдромного тестирования в едином тесте

* CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Может не поставляться в некоторые страны. Не поставляется в США.

Xpert® MTB/XDR*

упрощает проведение тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) ТБ

- Уточняющий тест для образцов, положительных по МБТ
- Одновременное обнаружение:
  - Комплекс МБТ, мутации, ассоциированные с устойчивостью к INH, ETH, FQ, SLID
- Встроенные контроли для каждого отдельного образца
  - Контроль зондов (PCC)
  - Контроль обработки образца (SPC)
- Результаты менее чем за 90 минут[1]
- Закрытая система картриджа сводит к минимуму риск контаминации
- Результаты по первому требованию круглосуточно без выходных дней
- Произвольный доступ
- Одобрение ВОЗ в феврале 2021 г.

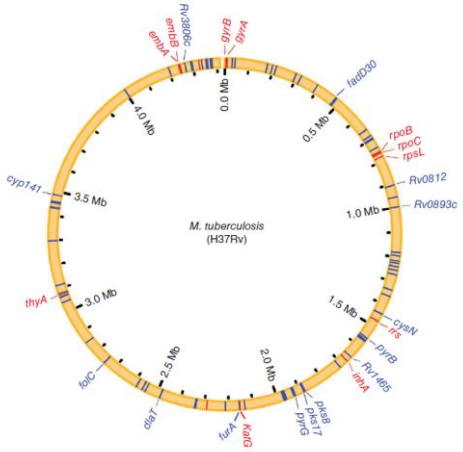
1. Вкладыш-инструкция теста Xpert MTB-XDR ENG PI 302-3514, Ред. B

* CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Может не поставляться в некоторые страны. Не поставляется в США.

Xpert® MTB/XDR*

Описание теста и целевые последовательности

- Мультиплексный тест из 9 компонентов
- 10 неполностью комплементарных молекулярных маяков, нацеленных на 8 различных генов *M. tuberculosis*



Препарат	Генная мишень	Регионы кодонов	Исследуемые нуклеотиды
Изониазид	промотор *inhA*	Н/П	От –1 до –32, интергенные
	katG	311–319	939–957
	fabG1	199–210	597–630
	Интергенный регион *oxyR- ahpC*	Н/П	От –5 до –50, интергенные
Этионамид	промотор *inhA*	Н/П	От –1 до –32, интергенные
Фторхинолоны	*gyrA*	87–95	261–285
	gyrB	531–544	1596–1632
Амикацин, канамицин, капреомицин	*rrs*	Н/П	1396–1417
	Промотор *eis*	Н/П	От –6 до –42, интергенные

Источник: Xpert MTB-XDR ENG PI 302-3514 ред. B; Zhang et al., Genome sequencing of 161 *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China identifies genes and intergenic regions associated with drug resistance. Nature Genetics. сентябрь 2013 г.
* CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики in vitro. Может не поставляться в некоторые страны. Не поставляется в США.

Клиническая эффективность Xpert® MTB/XDR*

	по сравнению с фенотипическим ТЛЧ		по сравнению с секвенированием	
	Чувствительность	**Специфичность**	**Чувствительность**	**Специфичность**
изониазид	91,4 %	99,1 %	98,8 %	98,7 %
фторхинолоны	93,1 %	98,5 %	93,3 %	100 %
амикацин	91,9 %	99,4 %	96,4 %	100 %
канамицин	87,9 %	99,6 %	96,7 %	100 %
капреомицин	84,0 %	100 %	96,3 %	100 %
этионамид	64,7 %	98,3 %	97,2 %	100 %

В секвенировании, являющемся эталонным стандартом, используются те же самые генные мишени

- При определении чувствительности к этионамиду тест Xpert MTB/XDR* и секвенирование нацелены только на промоторный регион inhA, поэтому наблюдается большее расхождение с результатами фенотипического ТЛЧ

Источник: Xpert MTB-XDR ENG PI 302-3514, Ред. B

* CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Может не поставляться в некоторые страны. Не поставляется в США.

Аналитическая эффективность (предел определения)
Xpert® MTB/XDR*

Тип образца	Предел определения (КОЕ/мл)
Необработанная мокрота	136
Осадок	86

Такая же аналитическая эффективность выявления МБТ в образцах по сравнению с Xpert® MTB/RIF^

Источник: Xpert MTB-XDR ENG PI 302-3514, Ред. B
^ CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Может не поставляться в некоторые страны.
* CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Может не поставляться в некоторые страны. Не поставляется в США.

Xpert® MTB/XDR*

Аналитическая специфичность

- Панель из 57 микроорганизмов
  - 21 бактерия
  - 1 грибок
  - 7 вирусов
  - 28 нетуберкулезных микобактерий (НТМ)
- Аналитическая специфичность составила 100 %.
- Ни один из протестированных микроорганизмов не показал перекрестной реактивности с зондом для обнаружения МБТ
- Для всех микроорганизмов и для всех протестированных повторов был получен результат «МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА» (MTB NOT DETECTED)
- Все проанализированные виды НТМ, кроме *M. triviale,* показали в *rrs* температуру плавления (Tm) немутантного типа
- Недостаточные значения Tm для *gyrA* или *gyrB* были обнаружены у некоторых видов НТМ.

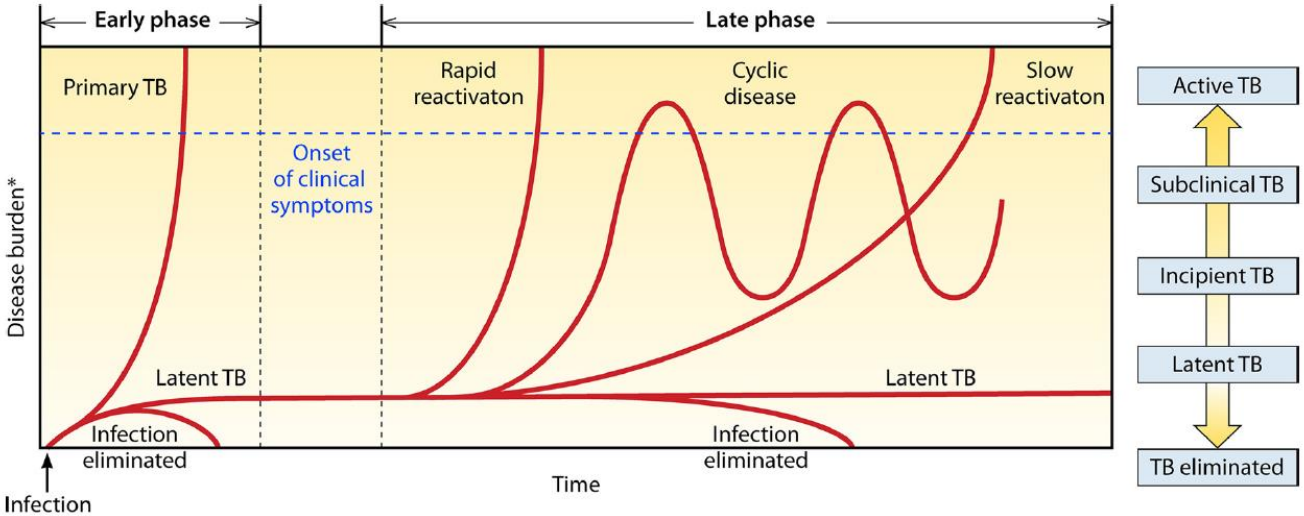
Table 12. Analytical Specificity of the Xpert MTB/XDR Assay (NTM)

Organism
Mycobacterium asiaticum
Mycobacterium avium NJH
Mycobacterium celatum
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium flavescens
Mycobacterium fortuitum subsp. Fortuitum
Mycobacterium gastri
Mycobacterium gordonae
Mycobacterium gordonae
Mycobacterium gordonae
Mycobacterium genavense
Mycobacterium haemophilum
Mycobacterium malmoense
Mycobacterium marinum
Mycobacterium phlei
Mycobacterium scrofulaceum
Mycobacterium simiae
Mycobacterium szulgai
Mycobacterium terrae
Mycobacterium thermoresistibile
Mycobacterium triviale
Mycobacterium vaccae
Mycobacterium xenopi
Mycobacterium avium
Mycobacterium intracellulare
Mycobacterium abscessus
Mycobacterium marinum
Mycobacterium kansasii

Источник: Xpert MTB-XDR ENG PI 302-3514 ред. B; ; Cao et al., Xpert MTB/XDR: A ten-color reflex assay suitable for point of care settings to detect isoniazid-, fluoroquinolone-, and second-line injectable drug-resistance directly from *Mycobacterium tuberculosis* positive sputum, Journal of Clin Micro, accepted December 2020

* CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Может не поставляться в некоторые страны. Не поставляется в США.

Новая парадигма инфицирования и заболевания туберкулезом

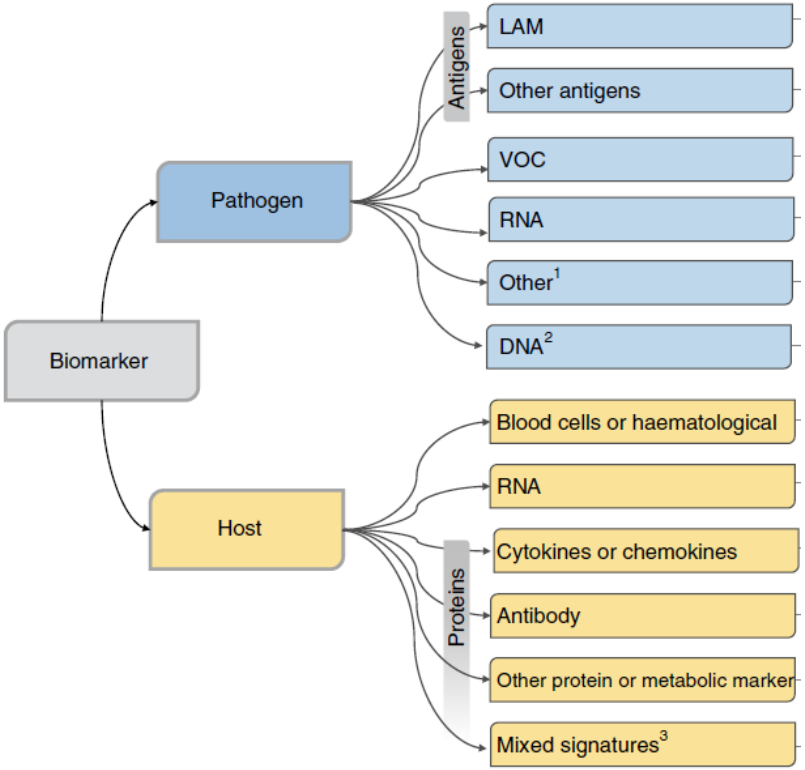


*Rising TB burden implies an increase in abundance of TB and pathogen biomarkers, compartment-specific changes in immunological responses, and a decrease in the probability of disease resolution in the absence of treatment.

FIG 1 Pathways of tuberculosis disease progression. After initial exposure, *M. tuberculosis* may be eliminated by the host immune response, persist as a latent infection, or progress to primary active disease. Following the establishment of latent infection, disease may persist in a latent form, naturally progress in a slow or rapid fashion to active tuberculosis, or cycle through incipient and subclinical states before developing into symptomatic disease or eventual disease resolution. Although not all possibilities for regression of disease burden are depicted, spontaneous recovery may occur in any of these clinical trajectories.

Ссылка: Drain et al., Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection, Clin Micro Rev, October 2018

Подходы Cepheid - TB Host response



- Выявление увеличения числа лекарственно-устойчивых форм туберкулеза

- Использовать анализ из крови, чтобы выявить более активный туберкулез

Ref: MacLean, Nature Microbiology, 2019

Благодарим за внимание!

www.Cepheid.com

Cepheid